

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ Übersetzung der  
europäischen Patentschrift

⑨7 EP 0957 972 B 1

⑩ DE 697 20 057 T 2

⑤ Int. Cl.7:  
**A 61 M 37/00**  
A 61 N 1/30  
A 61 K 9/70

- |    |   |                |
|----|---|----------------|
| ②1 | Deutsches Aktenzeichen:                               | 697 20 057.4   |
| ⑧6 | PCT-Aktenzeichen:                                     | PCT/US97/23274 |
| ⑨6 | Europäisches Aktenzeichen:                            | 97 951 729.9   |
| ⑨7 | PCT-Veröffentlichungs-Nr.:                            | WO 98/028037   |
| ⑧6 | PCT-Anmeldetag:                                       | 16. 12. 1997   |
| ⑨7 | Veröffentlichungstag<br>der PCT-Anmeldung:            | 2. 7. 1998     |
| ⑨7 | Erstveröffentlichung durch das EPA:                   | 24. 11. 1999   |
| ⑨7 | Veröffentlichungstag<br>der Patenterteilung beim EPA: | 19. 3. 2003    |
| ④7 | Veröffentlichungstag im Patentblatt:                  | 25. 9. 2003    |

③0 Unionspriorität:  
33440 P 20. 12. 1996 US

⑦3 Patentinhaber:  
Alza Corp., Palo Alto, Calif., US

⑦4 Vertreter:  
Schaumburg und Kollegen, 81679 München

⑧4 Benannte Vertragsstaaten:  
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU,  
NL, PT, SE

⑦2 Erfinder:  
THEEUWES, Felix, Los Altos Hills, US;  
NEUKERMANS, P., Armand, Palo Alto, US;  
CORMIER, J., Michel, Mountain View, US

⑤4 VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR ERHÖHUNG DES TRANSDERMALEN WIRKSTOFFEFLUSSES

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 697 20 057 T 2

DE 697 20 057 T 2

### GEBIET DER ERFINDUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft eine transdermale Wirkstoffverabreichung und eine Probennahme. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung die transdermale Verabreichung von Wirkstoffen, wie z. B. Peptiden und Proteinen, durch die Haut eines Säugetieres sowie die transdermale Probennahme von Wirkstoffen, wie beispielsweise Glukose, Elektrolyt und Mißbrauchssubstanzen, wie z. B., wenn auch nicht ausschließlich, Alkohol und illegale Drogen.

### HINTERGRUND DER ERFINDUNG

Mit zunehmender Anzahl an medizinisch nützlichen Peptiden und Proteinen, die in großen Mengen und in reiner Form zur Verfügung stehen, wird das Interesse an der perkutanen oder transdermalen Verabreichung von Peptiden und Proteinen an den menschlichen Körper immer größer. Die transdermale Verabreichung von Peptiden und Proteinen steht immer noch vor großen Problemen. In vielen Fällen ist die Verabreichungs- bzw. die Flußrate der Polypeptide durch die Haut unzureichend, um eine gewünschte therapeutische Wirkung zu erzielen, da der Fluß der Polypeptide durch die Haut langsam ist. Darüber hinaus können Polypeptide und Proteine während und nach dem Durchdringen der Haut leicht zersetzt werden, ehe sie die Zielzellen erreichen. Ebenso ist der passive Fluß von wasserlöslichen, kleinen Molekülen, wie z. B. Salzen, beschränkt.

Ein Verfahren zum Erhöhen der transdermalen Verabreichung von Wirkstoffen basiert auf dem Anlegen eines elektrischen Stromes durch die Körperoberfläche oder dem "Elektrotransport". "Elektrotransport" bezieht sich im allgemeinen auf den Durchtritt eines nützlichen Wirkstoffes, z. B. eines Arzneimittels oder eines Arzneimittel-Präkursors, durch eine Körperoberfläche, wie beispielsweise die Haut, die Schleimhäute, die Nägel und dergleichen. Durch Anlegen eines elektrischen Potentials, das die Anlage eines elektrischen Stroms zur Folge hat, der die Abgabe des Wirkstoffes induziert oder verbessert, wird der Transport des Wirkstoffes induziert oder verbessert. Der Elektrotransport von Wirkstoffen durch eine Körperoberfläche kann auf verschiedene Arten erreicht werden. Ein vielverwendetes Elektrotransport-Verfahren, die Iontophorese, besteht im elektrisch induzierten Transport von geladenen Ionen. Die Elektroosmose, eine weitere Art von Elektrotransport-Verfahren, umfaßt die Bewegung eines Lösungsmittels zusam-

men mit dem Wirkstoff durch eine Membran unter dem Einfluß eines elektrischen Feldes. Die Elektroporation, eine noch andere Art von Elektrotransport, besteht im Durchtritt eines Wirkstoffes durch Poren, die durch Anlegen eines elektrischen Pulses hoher Spannung an eine Membran gebildet werden. In vielen Fällen können mehr als eines dieser Verfahren gleichzeitig in unterschiedlichem Umfang vorkommen. Demzufolge wird der Begriff "Elektrotransport" hier in seiner größtmöglichen Interpretation verwendet, um den elektrisch induzierten bzw. verbesserten Transport mindestens eines geladenen oder ungeladenen Wirkstoffes oder Mischungen desselben ungeachtet des oder der spezifischen Mechanismen, durch die der Wirkstoff tatsächlich transportiert wird, einzuschließen. Eine Verabreichung mittels Elektrotransport erhöht im allgemeinen die Wirkstoffverabreichung, und insbesondere die Peptidverabreichungsraten, gegenüber der passiven oder nicht elektrisch unterstützten transdermalen Verabreichung. Weitere Steigerungen der transdermalen Verabreichungsraten sowie Reduzierungen der Peptidzersetzung während der transdermalen Verabreichung sind jedoch sehr wünschenswert.

Ein Verfahren zum Erhöhen der Rate der transdermalen Wirkstoffverabreichung umfaßt das Vorbehandeln der Haut mit einem Hautpermeationsverbesserer. Alternativ dazu kann dieser zusammen mit dem nützlichen Wirkstoff verabreicht werden. Der Ausdruck "Permeationsverbesserer" wird hier allgemein verwendet, um eine Substanz zu beschreiben, die, wenn sie auf eine Körperoberfläche aufgebracht wird, durch die der Wirkstoff verabreicht wird, den Fluß des Wirkstoffes durch die Körperoberfläche hindurch verbessert. Der Mechanismus kann ein Herabsetzen des elektrischen Widerstandes der Körperoberfläche gegenüber dem Durchtritt des Wirkstoffes durch diese hindurch, eine Zunahme der Permeabilität der Körperoberfläche, die Ausbildung hydrophiler Kanäle durch die Körperoberfläche und/oder eine Verringerung der Zersetzung des Wirkstoffes (z. B. Zersetzung durch Hautenzyme) während des Elektrotransports einschließen.

Es wurden viele mechanische Versuche gemacht, um den transdermalen Fluß zu verbessern, wie beispielsweise die US-Patente Nr. 5,279,544 von Gross et al., Nr. 5,250,023 von Lee et al. und Nr. 3,964,482 von Gerstel et al. Im allgemeinen verwenden diese Vorrichtungen röhrenförmige oder zylindrische Strukturen, um die äußere Schicht der Haut zu durchstechen, obgleich Gerstel die Verwendung anderer Formen beschreibt. Jede dieser Vorrichtungen bringt Probleme bei der Herstellung, ein eingeschränktes mechanisches Anbringen der Struktur an der Haut,

eine unerwünschte Hautirritation und/oder einen beschränkten leitenden Kontakt mit der Haut mit sich.

Ein weiteres Beispiel für Vorrichtungen gemäß dem Stand der Technik ist in der WO-A-96/17648 angegeben. Der Oberbegriff des Anspruchs 1 basiert auf der Offenbarung dieses Dokuments.

### BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Die vorliegende Erfindung ist im Anspruch 1 beschrieben und gibt eine in großem Umfang herstellbare, kostengünstige Vorrichtung an, die dazu geeignet ist, den transdermalen Fluß mit Hilfe von die Haut durchstechenden Vorsprüngen zu erhöhen und mit einer Körperoberfläche über einen großen Kontaktbereich in Kontakt zu stehen, um eine Hautirritation zu verringern und die Wirkstoffabgabe oder -probennahme zu verbessern. Die Vorrichtung der vorliegenden Erfindung durchsticht die Hornhaut einer Körperoberfläche, um Kanäle auszubilden, durch die eine Substanz entweder eingeführt (d.h. Verabreichung) oder entnommen (d.h. Probennahme) werden kann. Bei einem Aspekt umfaßt die Erfindung eine Vielzahl von Vorsprüngen zum Durchstechen der Haut, die sich durch ein Verbindungsmedium erstrecken. Das Verbindungsmedium dient als Hilfe beim Herstellen eines festen Kontaktes mit der Körperoberfläche, um einen Wirkstoff entweder abzugeben oder als Probe zu entnehmen. Bei einer Elektrotransport-Vorrichtung breitet das Verbindungsmedium den Kontaktbereich auf alle Vorsprünge aus, um die Stromdichte an bestimmten Stellen zu reduzieren und somit eine Irritation zu verringern.

Bei einem anderen Aspekt der Erfindung verwendet die Vorrichtung ein Element bzw. Glied mit mehreren durchgehenden Öffnungen und mehreren integral mit diesem ausgebildeten Klingen bzw. Schneiden, die sich von einer ersten Seite des Elementes nach unten erstrecken, sowie ein Verbindungsmedium, das wenigstens einen Teil der ersten Seite des Elementes abdeckt. Die Vorrichtung der vorliegenden Erfindung kann im Zusammenhang mit Wirkstoffverabreichung, mit Wirkstoffprobennahme oder mit beiden eingesetzt werden. Abgabevorrichtungen, die zur Verwendung mit der vorliegenden Erfindung geeignet sind, umfassen, wenn auch nicht ausschließlich, Elektrotransport-Vorrichtungen, passive Vorrichtungen, Osmose-Vorrichtungen und druckgetriebene Vorrichtungen. Vorrichtungen zur Probennahme, die zur Verwendung mit der vorliegenden Erfindung

bestimmt sind, umfassen, wenn auch nicht ausschließlich, Vorrichtungen zum reversen Elektrotransport, passive Vorrichtungen und osmotische Vorrichtungen.

### KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

In den Figuren zeigen:

- Figur 1 einen vergrößerten Querschnitt durch eine die Haut durchstechende Vorrichtung gemäß der vorliegenden Erfindung,
- Figur 2 eine vergrößerte Perspektivansicht auf die Unterseite einer die Haut durchstechenden Vorrichtung gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung, bei der der Klarheit wegen ein Verbindungsmedium entfernt wurde,
- Figur 3 eine perspektivische Explosionsansicht eines Ausführungsbeispiels eines Elektrotransport-Wirkstoffabgabesystems gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung,
- Figur 4 eine Ansicht des Elektrotransport-Wirkstoffabgabesystems der Figur 3 von unten,
- Figur 5 eine Ansicht des Elektrotransport-Wirkstoffabgabesystems der Figur 3 von rechts,
- Figur 6 eine Ansicht des Elektrotransport-Wirkstoffabgabesystems der Figur 3 von hinten,
- Figur 7 einen Querschnitt entlang der Linie 7-7 des zusammengesetzten Elektrotransport-Wirkstoffabgabesystems der Figur 5,
- Figur 8 einen schematischen Querschnitt durch ein passives Wirkstoffabgabesystem gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung,

Figur 9 einen schematischen Querschnitt durch ein weiteres Ausführungsbeispiel eines passiven Wirkstoffabgabesystems gemäß der vorliegenden Erfindung, und

Figur 10 einen schematischen Querschnitt durch ein Osmosesystem zur Probennahme gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung.

### AUSFÜHRUNGSBEISPIELE DER ERFINDUNG

Unter detaillierter Bezugnahme auf die Zeichnungen ist die die Haut durchstechende Vorrichtung 2 der vorliegenden Erfindung allgemein in Figur 1 gezeigt. Die Vorrichtung 2 wird zur perkutanen Verabreichung eines Wirkstoffes oder zur Probennahme eines solchen verwendet. Die Bezeichnungen "Substanz", "Wirkstoff" und "Arzneimittel" werden hier austauschbar verwendet und umfassen ganz allgemein physiologisch oder pharmakologisch aktive Substanzen zur Erzeugung einer lokalisierten oder systemischen Wirkung bzw. Wirkungen in Säugern einschließlich Menschen und Primaten, Vögeln, wertvollen Haustieren, Sport- oder Nutztieren, oder zur Verabreichung an Versuchstiere, wie beispielsweise Mäuse, Ratten, Meerschweinchen und dergleichen. Ferner schließen diese Bezeichnungen Substanzen, wie z. B. Glucose, Elektrolyt, Alkohol, illegale Drogen usw. ein, von denen durch die Haut eine Probe entnommen werden kann. Die Hauptsperreigenschaften der Haut, wie z. B. ihr Widerstand gegenüber einer Wirkstoffleitung, liegen in der äußeren Schicht (d.h. in der Hornhaut). Die innere Aufteilung der Epidermis umfaßt im allgemeinen drei Schichten, die üblicherweise als Stratum granulosum, Stratum malpighii und Stratum germinativum identifiziert werden. Ein Widerstand gegenüber der Leitung oder der Absorption eines Wirkstoffes durch die Stratum granulosum, die Stratum malpighii und die Stratum germinativum hindurch ist äußerst gering oder nicht vorhanden. Die Vorrichtung der vorliegenden Erfindung wird dazu verwendet, die Hornhautschicht zur verbesserten Abgabe oder Probennahme eines Wirkstoffes zu durchstechen und unter Verwendung eines Verbindungsmediums 65 über einen großen Kontaktbereich einen Kontakt mit der Haut herzustellen (FIG. 1).

Das Verbindungsmedium 65 der vorliegenden Erfindung wird zuvor auf der die Haut kontaktierenden Seite 48 der Wirkstoffabgabevorrichtung oder Wirkstoffprobennahmeverrichtung angeordnet. In einem Ausführungsbeispiel ist das Ver-

bindungsmedium 65 ein Kanal für den Wirkstoff und dient als Brücke zwischen dem den Wirkstoff enthaltenden oder sammelnden Speicher 26 und der Haut und ermöglicht somit einen ungehinderten Durchtransport für einen Wirkstoff. Das Verbindungsmedium kann frei von Wirkstoff oder mit einem Wirkstoff vorbeladen sein. In dem Ausführungsbeispiel der FIG. 1 ist der Speicher 26 getrennt von dem Verbindungsmedium 65 dargestellt. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß es bei einigen Ausführungsbeispielen bereits vor dem Gebrauch der Vorrichtung zu einer Migration des Wirkstoffes in das Verbindungsmedium kommen kann, so daß der Speicher und das Verbindungsmedium nicht getrennt sind; beispielsweise kann die Matrix in dem Speicher und das Verbindungsmedium das gleiche Material sein. Darüber hinaus kann es sein, daß kein getrennter Speicher vorhanden ist, da das Verbindungsmedium 65 der Speicher für den als Probe entnommenen Wirkstoff oder den abzugebenden Wirkstoff ist. Mit anderen Worten ist das Verbindungsmedium in der Lage, den abzugebenden Wirkstoff oder den als Probe zu entnehmenden Wirkstoff zu speichern.

Das Verbindungsmedium 65 wird entweder hergestellt und trockengelagert und kann bei Gebrauch rehydriert werden oder es kann in hydrierter Form abgepackt werden. In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel ist das Verbindungsmedium ein ionenleitendes Hydrogel einer pharmazeutisch akzeptablen Klasse mit einem Minimum an extrahierbaren Produkten bzw. Degradierungsprodukten, das im funktionalen Zustand eine Wassermenge im Bereich zwischen 20% und 90%, vorzugsweise im Bereich zwischen 30% und 70%, absorbiert oder enthält. Vorzugsweise ist das Verbindungsmedium ein Hydrogel, das wenigstens leicht vernetzt ist, um zu verhindern, daß Polymerfragmente in die Haut eindringen, und klebrige oder zähe Eigenschaften hat.

Das Verbindungsmedium 65 kann jedes einer großen Vielzahl von Materialien sein, wie sie oben aufgeführt wurden, und ferner beispielsweise ein organisches Polymer mit wenigstens einigen angehängten Substituenten, die ionisch sein können, ein polares natürliches Material, ein semisynthetisches Material, ein Zellsulcederivat, ein Alginatderivat, ein Stärkederivat, ein Dextran, ein Polysaccharid, ein Hydrogel-Polymer mit einer Hauptkette, die aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus einem wasserhaltigen, gelartigen, linearen Polyolefin, Polycarbonat, Polyester, Polyether, Polyurethan und Polyepoxid besteht, mit Hauptketten-substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus (Alkyl, Aryl oder Aralkyl) Alkohol, Amid, Keton, Stickstoff-Heterozyklen oder estergebundenen

Substituenten und jeglichen Kombinationen derselben besteht. Das Verbindungsmedium kann zahlreiche Formen haben, und es können beispielsweise ein Gel, ein Feststoff, ein Hydrogel, ein Pulver, ein Flüssigstoff, ein viskoses Fluid, ein aus Baumwolle oder anderen saugfähigen Stoffen hergestelltes Gaze sowie Kissen und Schwämme sowohl in natürlicher als auch in künstlicher Form verwendet werden. Jegliche geeignete Materialien, die im US-Patent Nr. 5,385,543 aufgeführt sind, könnten in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden. Das US-Patent Nr. 5,423,739 von Philipps et al. beschreibt iontophoretische Materialien und Substanzen, die als Verbindungsmedium verwendet werden können.

Die Vorrichtung 2 hat mehrere Vorsprünge 4, die sich von einer Oberfläche eines Elements bzw. einer Platte 6 nach unten erstrecken, die auf wenigstens einem Abschnitt der Oberfläche 48 ein Verbindungsmedium 65 (FIG. 1) hat (vgl. Figur 2, in der die Vorrichtung 2 in umkehrter Position ist, um die Vorsprünge aufzuzeigen, und in der das Verbindungsmedium der Klarheit wegen entfernt ist). Die Vorsprünge 4 können Schneiden bzw. Klingen (FIG. 1 und 2), Stifte (nicht gezeigt) oder beliebige aus einer Vielzahl von Konfigurationen zum Durchstechen der Haut oder Körperoberfläche sein. Wird auf die Vorrichtung Druck ausgeübt, dringen die Vorsprünge 4 in die Hornhaut der Epidermis ein, um die Verabreichung oder die Probennahme einer Substanz durch eine Körperoberfläche zu steigern. Die Bezeichnung "Körperoberfläche", wie sie hier verwendet wird, bezieht sich im allgemeinen auf die Haut, die Schleimhäute und die Nägel eines Tieres oder Menschen und auf die Außenfläche einer Pflanze. Die Vorsprünge 4 erstrecken sich durch das Verbindungsmedium 65, um die Körperoberfläche zu durchstechen und so eine gute Wirkstoffleitung von dem System in den Körper und umgekehrt herzustellen. Das Element 6 ist zwischen den Klingen 4 mit einer Öffnung 8 versehen, um die Bewegung des Wirkstoffes zu verbessern, der aus dem den Wirkstoff enthaltenden bzw. sammelnden Speicher 26 abgegeben bzw. in diesem gesammelt wird. In einem Ausführungsbeispiel entspricht die Öffnung 8 dem Abschnitt des Elements, der von jeder der Klingen 4 eingenommen wird, ehe die Klingen in eine Position gebogen werden, die im wesentlichen senkrecht zur Ebene des Elements 6 ist. Die Anzahl der Öffnungen pro Vorrichtung und die Anzahl der Klingen pro Vorrichtung sind unabhängig. Darüber hinaus kann die Vorrichtung auch nur eine große Öffnung mit mehreren um die Öffnung herum angeordneten Klingen haben. Durch ein die Wirkstoffrate steuerndes Material, wie z. B. eine Flußsteuerungsmembran (nicht gezeigt), die zwischen dem Speicher 26 und dem

Element 6 angeordnet ist, kann der Wirkstoff mit einer gesteuerten Freigaberate aus dem Speicher 26 abgegeben werden bzw. mit einer gesteuerten Sammelrate in den Speicher 26 als Probe entnommen werden.

Die Vorsprünge oder Klingen 4 sind im allgemeinen aus einem einzigen Stück Material gebildet und sind ausreichend scharf und lang, um wenigstens die Hornhautschicht der Haut zu durchstechen. In einem Ausführungsbeispiel sind die Klingen 4 und das Element 6 gegenüber dem Durchtritt eines Wirkstoffes im wesentlichen oder vollkommen undurchlässig. Die Breite jeder Klinge kann aus einem Bereich von Breiten beliebig ausgewählt werden. Die Klingen 4 können schräge (d.h. angewinkelte) Vorderkanten 64 (FIG. 2) haben, um die Einführkraft, die zum Drücken der Klingen in das Hautgewebe erforderlich ist, weiter zu senken. Die Vorderkanten jeder Klinge können alle den gleichen Winkel oder unterschiedliche Winkel haben, die zum Durchstechen der Haut geeignet sind. Alternativ dazu kann die Vorderkante jeder Klinge gekrümmt (d.h. gebogen) sein und beispielsweise eine konvexe oder konkave Form haben.

Die Vorrichtung 2 der vorliegenden Erfindung verbessert die Befestigung der Vorrichtung an der Haut, so daß während der Bewegung der Körperoberfläche ein durchgehender Kanal zur Leitung des Wirkstoffes durch die Körperoberfläche hindurch erhalten bleibt. Bei dem in Figur 2 gezeigten Ausführungsbeispiel dienen Vorsprünge in Form von Widerhaken 50 auf mindestens einer der Klingen 4 als Hilfe bei der Verankerung der Vorrichtung 2 und jeglicher entsprechender Vorrichtung oder Struktur, die in Kombination mit dieser verwendet wird, an der Haut. Die Widerhaken 50 können auf einer beliebigen Anzahl von Klingen von einer Klinge bis hin zu allen Klingen vorhanden sein. Die Widerhaken 50 sind optional, da andere Mittel verwendet werden können, um die Vorrichtung mit der Haut in Kontakt zu halten. Die vorliegende Erfindung kann in Verbindung mit einer großen Vielzahl von Klingenkonfigurationen eingesetzt werden; beispielsweise kann auf die WO 97/48440, die WO 97/48441 und die WO 97/48442 Bezug genommen werden, wobei jede der beschriebenen Konfigurationen zusammen mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann.

Das Muster für jede der erfindungsgemäßen Vorrichtungen 2 mit Klingenanordnung kann mittels eines Photoätzverfahrens hergestellt werden. Ein dünnes Element 6 aus Metall, wie z. B. rostfreier Stahl oder Titan, wird photolithographisch mit klingenartigen Strukturen enthaltenden Mustern geätzt. Im allgemeinen

wird ein dünn-schichtiger Trocken- oder Naßresist auf das Element 6 aufgebracht, der üblicherweise eine Stärke zwischen ca. 7 Mikrometern und ca. 100 Mikrometern und vorzugsweise zwischen ca. 25 Mikrometern und ca. 50 Mikrometern hat. Der Resist wird unter Verwendung einer Maske mit dem gewünschten Muster kontaktbelichtet und anschließend entwickelt. Diese Vorgänge werden in etwa auf die gleiche Weise durchgeführt, wie sie bei der Herstellung von gedruckten Leiterplatten durchgeführt werden. Das Element 6 wird dann unter Verwendung von Säurelösungen geätzt. Nachdem das Muster durch das Element hindurch geätzt wurde, wird das Element 6 auf eine Matrize gelegt, die eine Vielzahl von Öffnungen hat, die den Öffnungen 8 in dem Element entsprechen. Ein Stanzwerkzeug mit einer Vielzahl von Vorsprüngen, die den Öffnungen 8 in dem Element 6 und Öffnungen in der Matrize entsprechen, wird zunächst über dem Element und der Matrize angeordnet. In der ersten Stufe befinden sich die Klingen 4 in der gleichen Ebene wie der Rest des Elements 6. Die Vorsprünge des Stanzwerkzeuges werden dann in die Öffnungen gedrückt und biegen dadurch die Klingen nach unten, so daß sie im wesentlichen senkrecht zur Ebene des Elements 6 stehen. Die fertige Struktur bietet Klingen 4 mit einer angrenzenden Öffnung 8 für den Durchtritt einer Substanz, wenn die Vorrichtung 2 auf die Körperoberfläche aufgebracht wird. Obgleich in den Figuren rechteckige Öffnungen 8 gezeigt sind, umfaßt die Erfindung die Verwendung von Öffnungen jeglicher Form, einschließlich, wenn auch nicht ausschließlich, viereckiger, dreieckiger, kreisförmiger und elliptischer Formen.

Bei einem Ausführungsbeispiel des Ätzverfahrens wird ein Trockenresist (z. B. "Dynachem FL", erhältlich bei Dynachem in Tustin, CA) mit einer Stärke von 12,5 Mikrometern auf eine oder beide Seiten des Elementes 6 aufgebracht und auf übliche Weise belichtet. Unter Verwendung einer geeigneten Sprühätzvorrichtung (z. B. "Dynamil VRP 10/NM" erhältlich bei Western Tech. Assoc. in Anaheim, CA) wird eine Mischung aus Eisenchlorid und Salzsäure bei 51,7 ° Celsius (125 Grad F) für zwei Minuten auf den Resist und das Element 6 gesprüht. Zur Entfernung des Resists wird ein übliches Ätzabziehmittel eingesetzt.

In einem weiteren Ausführungsbeispiel des Ätzverfahrens wird ein Naßresist (z. B. "Shipley 111S" erhältlich bei Shipley Corporation in Marlborough, MA) mit einer Stärke von 7,5 Mikrometern bei etwa 21,1 ° Celsius (70 Grad F) auf eine oder beide Seiten des Elementes 6 aufgebracht und in üblicher Weise belichtet. Dann wird ein geeignetes Ätzmittel (z. B. Eisenchlorid) auf den Resist und das Element

bei 48,9 ° Celsius (120 Grad F) aufgesprüht. Ein übliches Ätzabziehmittel wird zur Entfernung des Resists eingesetzt.

Im allgemeinen haben die Klingen 4 nach dem Stanzen einen Winkel von etwa 90 Grad zur Oberfläche 48 des Elementes 6, sie können aber in jedem beliebigen Winkel vor oder hinter der senkrechten Position angeordnet sein, der das Eindringen in die Hornhautschicht bzw. das Befestigen an derselben erleichtert. Darüber hinaus können andere Verankerungselemente, wie z. B. Widerhaken, Öffnungen usw. zusammen mit den angewinkelten Klingen verwendet werden, um die Verankerung der Vorrichtung weiter zu verbessern.

Das Element 6 und die Klingen 4 können aus Materialien sein, die ausreichend Festigkeit und Bearbeitbarkeit haben, um Klingen auszubilden, wie z. B. Gläser, Keramik, starre Polymere, Metalle und Metallegierungen. Beispiele für Metalle und Metallegierungen umfassen, wenn auch nicht ausschließlich, rostfreien Stahl, Eisen, Stahl, Zinn, Zink, Kupfer, Silber, Platin, Aluminium, Germanium, Nickel, Zirkonium, Titan und Titanlegierungen mit Nickel, Molybdän oder Chrom. Das Element und die Klingen können jeweils eine dünne Schicht aus einer Silber-, Gold-, Platin-, Iridium-, Titan- oder Rhodiumauflage oder aus biokompatiblen Metallen aufgedampft oder aufgestäubt haben, um ihnen Inertheit und Biokompatibilität zu verleihen und die Schärfe der Kanten während der Lagerung zu erhalten. Ein Beispiel für Gläser umfaßt entglastes Glas, wie z. B. "Photoceram", das bei Corning in Corning, NY erhältlich ist. Beispiele für Polymere umfassen, wenn auch nicht ausschließlich, Polystyrol, Polymethylmethacrylat, Polypropylen, "Bakelit", Zelluloseacetat, Ethylzellulose, Styrol-Acrylnitril-Mischpolymerisat, Styrol-Butadien-Mischpolymerisat, Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS)-Mischpolymerisat, Polyvinylchlorid und Acrylsäurepolymere, einschließlich Polyacrylate und Polymethacrylate.

Die Anzahl der Klingen 4 und Öffnungen 8 jedes der Ausführungsbeispiele der Vorrichtung 2 kann in bezug auf die gewünschte Flußrate, den als Probe entnommenen bzw. verabreichten Wirkstoff, die verwendete Abgabe- bzw. Probenahmevorrichtung (d.h. Elektrotransport, passiv, Osmose, druckgetrieben, usw.) und andere Faktoren verändert werden, wie dies für einen Fachmann auf diesem Gebiet offensichtlich sein wird. Im allgemeinen gilt, daß je höher die Anzahl der Klingen pro Flächeneinheit ist (d.h. die Klingendichte), desto einheitlicher ist der Fluß des Wirkstoffes durch die Haut, da eine höhere Anzahl von Kanälen durch die Haut vorhanden sind. Je geringer die Anzahl von Klingen pro Flächeneinheit

ist, desto konzentrierter ist folglich der Fluß des Wirkstoffes durch die Haut, da weniger Kanäle vorhanden sind. Höhere Konzentrationen an Wirkstoffen in einem Hautkanal führen üblicherweise zu einem höheren Aufkommen und/oder einer höheren Stärke von Hautreaktionen (z. B. Irritation). Deshalb senken höhere Klingendichten das Auftreten und/oder die Stärke von Hautreaktionen.

Ein Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung beruht auf dem Anlegen eines elektrischen Stromes durch die Körperoberfläche bzw. auf dem "Elektrotransport". Für einen Fachmann auf diesem Gebiet wird es offensichtlich sein, daß die vorliegende Erfindung in Verbindung mit einer großen Vielzahl von Elektrotransport-Systemen eingesetzt werden kann, da die Erfindung in dieser Hinsicht nicht beschränkt ist. Hinsichtlich Beispielen von Elektrotransport-Systemen wird auf die US-Patente Nr. 5,147,296 von Theeuwes et al., Nr. 5,080,646 von Theeuwes et al., Nr. 5,169,382 von Theeuwes et al., Nr. 5,423,739 von Phipps et al., Nr. 5,385,543 von Haak et al., Nr. 5,310,404 von Gyory et al. und Nr. 5,169,383 von Gyory et al. Bezug genommen, deren gesamte offenbarte Elektrotransport-Systeme zusammen mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden können.

Die Figuren 3 bis 7 zeigen eine beispielhafte Elektrotransport-Abgabevorrichtung 10, die in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann. Die Vorrichtung 10 umfaßt ein oberes Gehäuse 16, eine Leiterplattenanordnung 18, ein unteres Gehäuse 20, eine Anodenelektrode 22, eine Kathodenelektrode 24, einen Anodenspeicher 26, einen Kathodenspeicher 28 und einen hautverträglichen Klebstoff 30. Das obere Gehäuse 16 hat seitliche Flügel 15, die dazu dienen, die Vorrichtung 10 auf der Haut eines Patienten zu halten. Die Leiterplattenanordnung 18 umfaßt eine integrierte Schaltung 19, die an diskrete Bestandteile 40 und eine Batterie 32 gekoppelt ist. Die Leiterplattenanordnung 18 ist durch Stifte (in Figur 3 nicht gezeigt), die durch die Öffnungen 13a und 13b gehen, an dem Gehäuse 16 angebracht, wobei die Enden der Stifte erwärmt/geschmolzen werden, um die Leiterplattenanordnung 18 mit dem Gehäuse 16 unter Wärmeeinwirkung zu vernieten. Das untere Gehäuse 20 wird über die Klebeschicht 30 an dem oberen Gehäuse 16 angebracht, wobei die obere Fläche 34 der Klebeschicht 30 sowohl auf das untere Gehäuse 20 als auch auf das obere Gehäuse 16 einschließlich der Unterseiten der Flügel 15 geklebt wird. Auf der Unterseite der Leiterplattenanordnung 18 ist (zum Teil) eine Knopfzellenbatterie

32 gezeigt. Je nach Bedarf können andere Arten von Batterien ebenso verwendet werden, um die Vorrichtung 10 zu speisen.

Die Vorrichtung 10 besteht im allgemeinen aus einer Batterie 32, einer elektronischen Schaltanordnung 19, 40, den Elektroden 22, 24, den Wirkstoffspeichern 26, 28 und der die Haut durchstechenden Vorrichtung 2, die allesamt in einer in sich geschlossenen Einheit integriert sind. Die Elektroden 22, 24 und die Speicher 26, 28 werden von dem unteren Gehäuse 20 gehalten. Die Anodenelektrode 22 besteht vorzugsweise aus einem Metall, wie z. B. Silber, und die Kathodenelektrode 24 besteht vorzugsweise aus einem Metallhalogenid, wie z. B. Silberchlorid. Die Ausgänge (in Figur 3 nicht gezeigt) der Leiterplattenanordnung 18 schließen mit den Elektroden 24 und 22 durch die Öffnungen 23, 23' in den Vertiefungen 25, 25', die in dem unteren Gehäuse 20 ausgebildet sind, elektrischen Kontakt, und zwar mittels elektrisch leitender Klebestreifen 42, 42'. Die Elektroden 22 und 24 wiederum stehen in direktem mechanischen und elektrischen Kontakt mit den oberen Seiten 44', 44 der Wirkstoffspeicher 26 und 28. Die Unterseite 46 des Wirkstoffspeichers 28 steht durch die Öffnung 29 in der Klebeschicht 30 mit der Haut des Patienten in Verbindung. Die Unterseite 46' des Wirkstoffspeichers 26 kontaktiert das Verbindungsmedium durch die Vielzahl von Öffnungen 8 in der die Haut durchstechenden Vorrichtung 2. Der Wirkstoff in dem Speicher 26 ist üblicherweise ein viskoses Gel, das die Öffnungen 8 füllt, so daß der Wirkstoffspeicher mit dem Verbindungsmedium 65 in Kontakt steht, wie dies in FIG. 1 zu erkennen ist. Wie vorstehend erläutert, ist der Wirkstoff anfänglich üblicherweise sowohl in dem Speicher als auch in dem Verbindungsmedium vorhanden, und zwar aufgrund von Diffusion oder aufgrund des gleichen Materials für den Speicher und das Verbindungsmedium. Beide Speicher 26 und 28 bestehen vorzugsweise aus polymeren Gelmaterialien. Eine flüssige Wirkstofflösung bzw. -suspension ist in mindestens einem der Speicher 26 und 28 enthalten.

Die Vorrichtung 10 haftet an der Körperoberfläche (z. B. Haut) des Patienten mittels einer Klebstoffschicht 30 (die eine obere Klebeseite 34 und eine mit dem Körper in Kontakt kommende Klebeseite 36 hat) und optional mittels Verankerungselementen an der Vorrichtung 2 irgendeines der hier erörterten Ausführungsbeispiele. Darüber hinaus kann das Verbindungsmedium 65 optional zäh oder klebrig sein, um so das Aufrechterhalten des Kontaktes mit der Haut zu unterstützen. Die Klebeseite 36 bedeckt die gesamte Unterseite der Vorrichtung 10 mit Ausnahme der Stellen, an denen die Vorrichtung 2 und die Kathodenelektrode

angeordnet sind. Die Klebeseite 36 hat Klebeeigenschaften, wodurch sichergestellt wird, daß die Vorrichtung 10 während der üblichen Aktivitäten des Benutzers auf dem Körper am Platz bleibt und dennoch ein vernünftiges Entfernen nach der vorgegebenen (beispielsweise 24-stündigen) Tragezeit ermöglicht wird. Die obere Klebeseite 34 haftet an dem unteren Gehäuse 20 und hält einerseits die Elektroden und Wirkstoffspeicher in den Gehäusevertiefungen 25, 25' und andererseits die Vorrichtung 2 an dem unteren Gehäuse 20 und das untere Gehäuse 20 an dem oberen Gehäuse 16.

In einem Ausführungsbeispiel der Wirkstoff-Abgabevorrichtung ist auf der Vorrichtung 10 eine (nicht gezeigte) Abziehschicht vorgesehen, um die Integrität der Vorrichtung aufrechtzuerhalten, wenn sie nicht im Gebrauch ist. Im Gebrauch wird die Abziehschicht von der Vorrichtung entfernt, ehe die Vorrichtung auf die Haut aufgebracht wird. Ferner hat die Vorrichtung 10 einen Druckknopfschalter 12, der die Vorrichtung 10 durch Drücken einschaltet, was dem Benutzer durch das Aufleuchten einer LED 14 verdeutlicht wird. Das Medikament wird mittels Elektrotransport über den vorgegebenen Verabreichungszeitraum hinweg durch die Haut des Patienten (z. B. am Arm) verabreicht.

Beispiele für neutrale oder ungeladene Hydrogele, die in dem Elektrotransport-System eingesetzt werden können, sind Polyvinylalkohol, der durch einen Kristallisationsprozeß unter Wärme- oder Kälteeinwirkung vernetzt wird, oder eine Kombination aus Polyox, vernetzt mit Carbopol oder Polyacrylsäure. Das Verbindungsmedium kann elektrisch geladen sein, wie z. B. ein Ionenaustauschharz mit einer festen Ladung und beweglichen Gegenladungen. Ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel ist ein Harz mit festen Ladungen, die der Ladung des Ions des Wirkstoffes entgegengesetzt sind. Ein Beispiel für ein ionisch geladenes Harz oder Ionenaustauschharz ist Cholestyramin®.

In weiteren Ausführungsbeispielen der vorliegenden Erfindung werden passive Vorrichtungen zur transdermalen Verabreichung oder Probennahme zusammen mit einem Verbindungsmedium 65 verwendet, das zuvor auf der Unterseite (d.h. der zur Haut zeigenden Seite) der Vorrichtung angebracht wird. Für einen Fachmann auf diesem Gebiet wird es offensichtlich sein, daß die vorliegende Erfindung in Verbindung mit einer großen Vielzahl von passiven transdermalen Systemen verwendet werden kann, da die Erfindung diesbezüglich nicht eingeschränkt ist. Für Beispiele passiver Systeme kann, wenn auch nicht ausschließlich, auf die US-

Patente Nr. 4,379,454 von Campbell et al., Nr. 4,588,580 von Gale et al., Nr. 4,832,953 von Campbell et al., Nr. 4,698,062 von Gale et al., Nr. 4,867,982 von Campbell et al. und Nr. 5,268,209 von Hunt et al. Bezug genommen werden, wobei alle beschriebenen Systeme zusammen mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden können. Zwei Beispiele für passive Vorrichtungen zur transdermalen Verabreichung sind in den Figuren 8 und 9 dargestellt.

In Figur 8 hat die passive Vorrichtung 88 zur transdermalen Verabreichung einen Speicher 90, der einen transdermal zu verabreichenden, therapeutischen Wirkstoff (z. B. ein Arzneimittel) enthält. Der Speicher 90 hat vorzugsweise die Form einer Matrix, in der der Wirkstoff in dispergierter Form enthalten ist. Der Speicher 90 ist zwischen einer gegenüber dem Wirkstoff undurchlässigen Trägerschicht 92 und einer optionalen, die Durchtrittsrate steuernden Membran 94 angeordnet. In Figur 8 ist der Speicher 90 aus einem Material gebildet, wie z. B. ein Polymer, das ausreichend viskos ist, um seine Form beizubehalten. Wenn für den Speicher 90 ein Material mit niedriger Viskosität verwendet wird, wie beispielsweise ein wäßriges Gel, würden die Trägerschicht 92 und die die Durchtrittsrate steuernde Membran 94 entlang ihrem Umfang dicht miteinander verschlossen werden, um ein Lecken zu verhindern. Unterhalb der Membran 94 ist die die Haut durchstechende Vorrichtung 2 angeordnet, wobei das Verbindungsmedium 65 auf einer zur Haut zeigenden Oberfläche derselben angeordnet ist und sich durch die Öffnungen (nicht gezeigt) in der Vorrichtung 2 erstreckt, um mit der Membran 94 in Kontakt zu stehen. Die Vorrichtung 88 haftet an einer Körperoberfläche durch eine Kontaktklebeschicht 96, die entlang dem Umfang der Vorrichtung 2 vorgesehen ist, und optional durch die Verankerungselemente eines der zuvor beschriebenen Ausführungsbeispiele. In den meisten Fällen wird das Verbindungsmedium 65 anfänglich einen Wirkstoff enthalten. Eine lösbare Abziehschicht (nicht gezeigt) ist üblicherweise über der exponierten Fläche der Klebeschicht 96 vorgesehen und wird vor dem Aufbringen der Vorrichtung 10 auf die Körperoberfläche entfernt.

Wie in der vergrößerten Figur 9 gezeigt, kann alternativ dazu eine transdermale therapeutische Vorrichtung 98 mittels eines flexiblen Klebstoffbelages 100 an einer Körperoberfläche angebracht werden. Die Vorrichtung 98 besteht aus einem den Wirkstoff enthaltenden Speicher 90, der vorzugsweise in Form einer Matrix vorliegt, die den Wirkstoff in dispergierter Form enthält. Das Verbindungsmedium 65 erstreckt sich durch die Öffnungen 8, um mit dem Speicher 90 in Kontakt zu stehen. Alternativ dazu kann sich die Matrix in dem Speicher 90 zu Anfang durch

die Öffnungen 8 erstrecken, um mit dem Verbindungsmedium 65 in Kontakt zu stehen, oder der Speicher und das Verbindungsmedium können gleichartig sein. Angrenzend an eine Oberfläche des Speichers 90 ist eine undurchlässige Trägerschicht 102 vorgesehen. Der Klebstoffbelag 100 hält die Vorrichtung auf der Körperoberfläche. Der Klebstoffbelag 100 kann zusammen mit den restlichen Elementen der Vorrichtung 98 hergestellt oder getrennt von denselben bereitgestellt werden. Bei bestimmten Formulierungen kann der Klebstoffbelag 100 dem in Figur 8 gezeigten Kontaktklebstoff 96 vorgezogen werden. Dies ist beispielsweise dann der Fall, wenn der Wirkstoffspeicher ein Material enthält (wie z. B. ein öliges Surfactant), das die Klebeeigenschaften der Kontaktklebeschicht 96 abträglich beeinflusst. Vorzugsweise ist die undurchlässige Trägerschicht 102 etwas größer als der Speicher 90 und verhindert auf diese Weise eine abträgliche Wechselwirkung der Wirkstoffe in dem Speicher 90 mit dem Klebstoff in dem Belag 100. Optional kann eine die Durchtrittsrate steuernde Membran (in Figur 9 nicht gezeigt), die ähnlich zur Membran 94 in Figur 8 ist, auf der zur Körperoberfläche zeigenden Seite des Speichers 90 vorgesehen sein. Eine lösbare Abziehschicht (nicht gezeigt) ist üblicherweise ebenso bei der Vorrichtung 98 vorgesehen und wird kurz vor dem Aufbringen der Vorrichtung 98 auf die Körperoberfläche entfernt.

Die Formulierung des Speichers 90 kann auf wäßriger oder nicht-wäßriger Basis sein. Die Formulierung ist so entwickelt, daß der Wirkstoff mit dem erforderlichen Fluß abgegeben wird. Wäßrige Formulierungen bestehen üblicherweise aus Wasser und etwa 1 bis 60 Gewichtsprozent eines hydrophilen Polymers als Geliermittel, wie z. B. Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylmethacrylat und Polymere, die in weichen Kontaktlinsen verwendet werden. Übliche nicht-wäßrige Formulierungen bestehen aus Silikonfluid, Silikonkautschuk, polymeren Kohlenwasserstoffen, Polyisobutylen, Kautschuk oder Mineralöl. Gele auf Mineralölbasis enthalten ferner üblicherweise 1 bis 2 Gewichtsprozent eines Geliermittels, wie z. B. kolloidales Siliziumdioxid.

Die Speichermatrix mit dem darin enthaltenen Wirkstoff sollte mit dem abzugebenden Wirkstoff, dem Aufnahmehemmer (falls vorhanden) sowie irgendwelchen Trägern hierfür kompatibel sein. Bei Verwendung eines Systems auf wäßriger Basis ist die Speichermatrix vorzugsweise ein hydrophiles Polymer (z. B. ein Hydrogel). Bei Verwendung eines Systems auf nicht-wäßriger Basis besteht die Speichermatrix vorzugsweise aus einem hydrophobem Polymer. Geeignete Polymer-

matrizen sind auf dem Gebiet der transdermalen Arzneimittelverabreichung allgemein bekannt.

Wenn eine konstante Wirkstoffverabreichungsrate gewünscht wird, ist der Wirkstoff in der Matrix oder dem Träger in einer Konzentration oberhalb der Sättigung vorhanden, wobei die Überschussmenge von der gewünschten Länge des Wirkstoffverabreichungszeitraums des Systems abhängt. Der Wirkstoff kann jedoch in einer Menge unter der Sättigung vorhanden sein, ohne daß der Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung verlassen wird, solange der Wirkstoff und der Aufnahmemhemmer (falls vorhanden) kontinuierlich und koextensiv an die gleiche Körperoberflächenstelle in einer Menge und über einen Zeitraum verabreicht werden, der ausreicht, um eine Hautirritation durch den Wirkstoff zu reduzieren oder auszuschließen.

Zusätzlich zu dem Wirkstoff kann das Verbindungsmedium auch Farbstoffe, Pigmente, Ballastmittel, Permeationsverbesserer, Klebrigmacher für Arzneimittelträger, neutrale Polymere, Surfactanten, Reagenzien, Puffer, Plastifizierungsmittel und andere herkömmliche Bestandteile pharmazeutischer Produkte oder transdermalen Vorrichtungen enthalten, die auf diesem Gebiet bekannt sind.

Die Menge an Wirkstoff, die in dem Speicher vorhanden ist, und die Größe des Speichers sind im allgemeinen nicht beschränkt, und es handelt sich um eine Menge, die gleich oder größer als die Menge an Wirkstoff ist, der in freigesetzter Form effektiv ist, um die gewünschten lokalen und/oder systemischen physiologischen und/oder pharmakologischen Wirkungen zu erzielen.

Die bevorzugte Art, mit der ein Wirkstoff verabreicht wird, bestimmt im allgemeinen die Art des zu verwendenden Verabreichungssystems, und umgekehrt. Das heißt, die Wahl eines "passiven" Systems, das den Wirkstoff durch Diffusion abgibt, oder eines elektrisch betriebenen Systems, das den Wirkstoff durch Elektrotransport verabreicht, wird hauptsächlich von der Form des Wirkstoffes bestimmt werden. Beispielsweise hat man bei passiven Verabreichungssystemen im allgemeinen festgestellt, daß der Wirkstoff, wenn er durch die Hornhautschicht diffundiert, vorzugsweise eher in Form seiner freien Base oder Säure verabreicht wird, als in Form eines wasserlöslichen Salzes. Im Gegensatz dazu hat man bei Elektrotransport-Verabreichungsvorrichtungen festgestellt, daß die Wirkstoffe im allgemeinen in Wasser löslich sein sollten. Im allgemeinen geht man davon aus,

daß sich die Kanäle für eine passive transdermale Wirkstoffverabreichung und eine Elektrotransport-Wirkstoffverabreichung durch intakte Haut voneinander unterscheiden, wobei die passive Verabreichung durch Lipidbereiche (d.h. hydrophobe Bereiche) der Haut erfolgt und die Elektrotransport-Verabreichung durch hydrophile Kanäle oder Poren erfolgt, wie z. B. solche, die mit Haarfollikeln und Schweißdrüsen im Zusammenhang stehen. Im Falle durchstochener Haut kann ein beträchtlicher passiver Fluß, der wäßrig ist, durch die erzeugten Kanäle erwartet werden. Im allgemeinen ist der Wirkstoff zur passiven Verabreichung im Falle durchstochener Haut hydrophil (d.h. in Form eines wasserlöslichen Salzes), und die bevorzugte Form eines Wirkstoffes zur Elektrotransport-Verabreichung ist ebenfalls hydrophil (d.h. in Form eines wasserlöslichen Salzes). Zur passiven Verabreichung kann eine Kombination aus einem ionisierten Wirkstoff (z. B. wasserlöslich) und einem nicht-ionisierten Wirkstoff (z. B. hydrophil) verwendet werden.

Bei Osmose-Systemen und bei druckgetriebenen Systemen, die Wirkstoffe durch konvektiven Fluß, getragen von einem Lösungsmittel, verabreichen, hat der Wirkstoff in dem Trägerlösungsmittel vorzugsweise eine ausreichende Löslichkeit. Für einen Fachmann auf diesem Gebiet wird offensichtlich sein, daß die vorliegende Erfindung in Verbindung mit einer großen Vielzahl von Osmose-Systemen und druckgetriebenen Systemen verwendet werden kann, da die Erfindung diesbezüglich auf keine bestimmte Vorrichtung beschränkt ist. Für Beispiele für Osmose-Vorrichtungen und druckgetriebene Vorrichtungen kann auf die US-Patente Nr. 4,340,480 von Eckenhoff, Nr. 4,655,766 von Theeuwes et al., Nr. 4,753,651 von Eckenhoff, Nr. 5,279,544 von Gross et al., Nr. 4,655,766 von Theeuwes, Nr. 5,242,406 von Gross et al. und Nr. 4,753,651 von Eckenhoff Bezug genommen werden, die alle zusammen mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden können.

Die vorliegende Erfindung hat einen Nutzen in Verbindung mit der Verabreichung von Wirkstoffen innerhalb der breiten Klasse von Wirkstoffen, die normalerweise durch Körperoberflächen und Membranen, einschließlich der Haut, verabreicht werden. Im allgemeinen umfaßt dies Arzneimittel in allen wichtigen therapeutischen Bereichen, einschließlich, wenn auch nicht ausschließlich, infektionsverhindernde Mittel, wie z. B. Antibiotika und Antivirussmittel, Analgetika einschließlich Fentanyl, Sufentanil, Buprenorphin und analgetische Kombinationen, Anästhetika, Anorektika, Antiarthritika, Asthmamittel, wie z. B. Terbutalin,

Krampfmittel, Antidepressiva, Antidiabetika, Antidiarrhoika, Antihistamine, entzündungshemmende Mittel, Antimigräne-Mittel, Mittel gegen Reisekrankheit, wie z. B. Scopolamin und Ondansetron, Mittel gegen Nausea, Antineoplastika, Antiparkinsonmittel, Antipruriginosa, Antipsychotika, Antipyretika, Antispasmodika, einschließlich den Magen und Darm sowie den Harn betreffende Anticholinergika, Sympathikomimetika, Xanthinderivate, Herz-Kreislaufmittel einschließlich Calciumkanalblocker, wie z. B. Nifedipin, Betablocker, Betaagonisten, wie z. B. Dobutamin und Ritodrin, Antiarrhythmika, Antihypertonika, wie z. B. Atenolol, ACE-Hemmer, wie z. B. Ranitidin, Diuretika, Vasodilatoren, einschließlich allgemeiner Reizmittel, Koronarkreislaufmittel, periphere Reizmittel und Weckmittel, Zentralnervensystemreizmittel, Husten- und Erkältungsmittel, Dekongestionsmittel, Diagnostika, Hormone, wie z. B. Nebenschilddrüsenhormone, Bisphosphonate, Hypnotika, Immunosuppressiva, Muskelrelaxanzien, Parasympatholytika, Parasympathomimetika, Prostaglandine, Psychostimulanzien, Sedativa und Tranquilizer.

Die Erfindung ist ferner bei der transdermalen Verabreichung von Proteinen, Peptiden und Fragmenten derselben von Nutzen, egal ob natürlich vorkommend, chemisch synthetisiert oder rekombinant hergestellt. Darüber hinaus kann die Erfindung im Zusammenhang mit der Verabreichung von Nukleotid-Arzneimitteln verwendet werden, einschließlich Oligonukleotid-Arzneimitteln, Polynukleotid-Arzneimitteln und Genen. Diese Substanzen haben üblicherweise ein Molekulargewicht von wenigstens ca. 300 Dalton und noch typischer ein Molekulargewicht zwischen wenigstens ca. 300 und 40000 Dalton. Spezifische Beispiele für Peptide und Proteine in dieser Größenordnung umfassen, wenn auch nicht ausschließlich, LHRH, LHRH-Analogstoffe, wie z. B. Goserelin, Buserelin, Gonadorelin, Napharelin und Leuprolid, GHRH, GHRF, Insulin, Insultropin, Calcitonin, Octreotid, Endorphin, TRH, NT-36 (chemischer Name: N-[[s]-4-oxo-2-azetidiny]carbonyl]-L-histidyl-L-prolinamid), Liprecin, Hypophysenhormone (z. B. HGH, HMG, Desmopressinacetat, usw.), Follikel-Gelbkörper-Präparate, ANF, Wachstumsfaktoren, wie z. B. Wachstumsfaktor-Releasing-Faktor (GFRF), MSH, GH, Somatostatin, Bradykinin, Somatotropin, Blutplättchenwachstumsfaktor, Asparaginase, Bleomycinsulfat, Chymopapain, Cholecystokinin, Choriongonadotropin, Corticotropin (ACTH), Erythropoietin, Epoprostenol (Blutplättchenaggregationshemmer), Glucagon, HCG, Hirulog, Hyaluronidase, Interferon, Interleukine, Menotropine (Urofollitropin (FSH) und LH), Oxytocin, Streptokinase, Gewebe-Plasminogen-Aktivator, Urokinase, Vasopressin, Desmopressin, ACTH-Analogstoffe, ANP, ANP-Clearance-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, Antidiuretin-Hormon-Agonisten,

Bradykinin-Antagonisten, Ceredase, CSI, Calcitonin-Gen-verwandtes-Peptid (CGRP), Enkephaline, FAB-Fragmente, IgE-Peptid-Suppressoren, IGF-1, neurotrophe Faktoren, Kolonie-stimulierende Faktoren, Nebenschilddrüsenhormone und Agonisten, Nebenschilddrüsenhormon-Antagonisten, Prostaglandin-Antagonisten, Pentigetide, Protein C, Protein S, Reninhemmer, Thymosin-Alpha-1, Thrombolytika, TNF, Vakzine, Vasopressin-Antagonisten-Analogstoffe, Alpha-1-Antitrypsin (Rekombinante) und TGF-beta.

Wie bereits erwähnt kann die Vorrichtung 2 der vorliegenden Erfindung auch mit Vorrichtungen zur Probennahme verwendet werden, einschließlich, wenn auch nicht ausschließlich, reverser Elektrotransport (d.h. Iontophorese und/oder Elektroosmose), Osmose und passive Diffusion. Die Figur 10 zeigt eine Osmose-Vorrichtung 104 zur Probennahme in Kombination mit irgendeinem der zuvor für die Vorrichtung 2 mit dem Verbindungsmedium 65 beschriebenen Ausführungsbeispiele. Osmose-Vorrichtungen zur Probennahme können zur Probennahme jedes einer Vielzahl von Wirkstoffen durch eine Körperoberfläche verwendet werden, einschließlich, wenn auch nicht ausschließlich, Glukose, Elektrolyt, Alkohol und illegale Substanzen (z. B. Mißbrauchsdrogen). Die Osmose-Vorrichtung 104 zur Probennahme wird mittels eines flexiblen Klebstoffbelages 100 auf einer Körperoberfläche angebracht. Die Vorrichtung 104 besteht aus einer Salzschrift 106, die durch eine halbdurchlässige Membran 95 von einer Schicht 94 getrennt ist, die den als Probe zu entnehmenden Wirkstoff speichert. Die Schicht 94 ist in ihrer Art dahingehend absorbierend, daß die Schicht (z. B. Hydrogel) durch die Körperoberfläche gezogenes Fluid durchtreten läßt, aber den als Probe entnommenen Wirkstoff zurückhält. Die Vorrichtung 2 mit dem auf ihr angebrachten Verbindungsmedium 65 steht mit der Schicht 94 derart in Kontakt, daß die Vorsprünge auf der Vorrichtung 2 die Körperoberfläche durchstechen und das Verbindungsmedium 65 in einwandfreiem Kontakt mit der Körperoberfläche steht. Mittels Osmose zieht die Salzschrift 106 Fluid durch das Verbindungsmedium 65 und die Schicht 94 aus dem Körper. Das aus dem Körper herausgezogene Fluid enthält den als Probe entnommenen Wirkstoff. Wenn das Fluid, das den Wirkstoff enthält, durch die Schicht 94 tritt, wird der Wirkstoff in der Schicht 94 zurückgehalten, und das Fluid wird von der Salzschrift 106 absorbiert. Vorzugsweise kann sich die Salzschrift frei ausdehnen oder ist in einer halbdurchlässigen Membran 95 eingekapselt, so daß sie das Fluid in derselben hält. Der als Probe entnommene Wirkstoff kann in situ direkt gemessen werden oder aus der Schicht 94 gezogen und durch herkömmliche Mittel einer Probennahme unterzogen werden.

Alternativ dazu können die Salzsicht 106, die Schicht 94 und die halbdurchlässige Membran 95 in einer Schicht aus saugfähigem Hydrogel zusammengefaßt sein, die sowohl das absorbierte Fluid als auch den als Probe entnommenen Wirkstoff speichert. Darüber hinaus kann diese eine Schicht als Verbindungsmedium 65 konfiguriert sein, wodurch die Vorrichtung stark vereinfacht wird.

Das folgende Beispiel dient rein zur Veranschaulichung der vorliegenden Erfindung, da dieses Beispiel und andere Äquivalente desselben für einen Fachmann auf diesem Gebiet angesichts der vorliegenden Offenbarung und der Zeichnungen offensichtlich sein werden.

#### Beispiel 1

Die Wirkung der vorliegenden Erfindung wird hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Arzneimittelfluß und den Hautwiderstand eines haarlosen Meerschweinchens während der Elektrotransport-Verabreichung eines Decapeptid-Versuchsarzneimittels ausgewertet. Nachstehend sind Spezifikationen für die Vorrichtung angegeben. Die Vorrichtung besteht aus einem Element mit mehreren rechteckigen Öffnungen mit zwei Klingen, eine an jedem Ende einer 0,25 mm<sup>2</sup> freien Fläche für jede Öffnung. Die Öffnungen sind paarweise miteinander ausgerichtet, wobei jedes weitere Paar von Öffnungen in einem 90° Winkel zum vorherigen Paar von Öffnungen ausgerichtet ist. Alle Klingen sind etwa 500 Micrometer lang. Pro cm<sup>2</sup> sind 256 freie Flächen und 512 Klingen vorhanden. Es wird ein Elektrotransport-System verwendet, das einen konstanten Strom von 0,1 mA/cm<sup>2</sup> anlegt. Es besteht aus einem Kathodengegenspeicher mit einem Dulbelco=s phosphatgepufferten salzaufnehmenden Gel und einem Donor-Anoden-Speicher mit einem Hydroxyethylcellulosegel, das eine wäßrige Lösung eines Decapeptids enthält, gepuffert auf einen pH-Wert von 7,5. Das Elektrotransport-System wird auf der Haut eines leicht betäubten, haarlosen Meerschweinchens angeordnet. Der Decapeptid-Fluß wird durch Messen der Harnausscheidung dieses Peptids ausgewertet. Die Verwendung der vorliegenden Erfindung führt im Vergleich zu einer gewöhnlichen Elektrotransport-Vorrichtung über den Transportzeitraum hinweg zu einem erhöhten Decapeptid-Fluß.

Für einen Fachmann auf diesem Gebiet wird es offensichtlich sein, daß die Erfindung in anderen spezifischen Formen umgesetzt werden kann, ohne daß der

Schutzumfang der Ansprüche verlassen wird. Die hier offenbarten Ausführungsbeispiele sind deshalb in jeder Hinsicht als beispielhaft und die Erfindung nicht einschränkend anzusehen. Der Umfang der Erfindung wird nicht durch die vorstehende Beschreibung sondern vielmehr durch die angehängten Ansprüche festgelegt.

ANSPRÜCHE

1. Vorrichtung zum Einführen oder Entnehmen eines Mittels durch eine Körperoberfläche, die Folgendes umfasst: ein Glied (2), das eine Vielzahl von die Körperoberfläche penetrierenden Vorsprüngen (4) aufweist, die von einer die Körperoberfläche kontaktierenden Seite (48) des Gliedes (2) verlaufen,

ein Verbindungsmedium (65), das zum Speichern des Mittels darin oder zum Passieren des Mittels dort hindurch fähig ist, wobei die Vorrichtung gekennzeichnet ist durch:

das Verbindungsmedium (65), das auf mindestens einem Anteil der die Körperoberfläche kontaktierenden Seite (48) des Gliedes (2) angeordnet ist.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, worin das Glied (2) eine Öffnung (8) dort hindurch aufweist.

3. Vorrichtung nach Anspruch 2, worin das Verbindungsmedium (65) quer über die Öffnung (8) verläuft.

4. Vorrichtung nach Anspruch 2, worin das Verbindungsmedium (65) durch die Öffnung (8) verläuft.

5. Vorrichtung nach Anspruch 2, worin sich das Verbindungsmedium (65) in der Öffnung (8) befindet.

13.03.03

6. Vorrichtung nach Anspruch 1, worin das Verbindungsmedium (65) in dem Bereich von ca. 10 Mikrometern bis ca. 100 Mikrometern Dicke liegt.

7. Vorrichtung nach Anspruch 1, worin das Verbindungsmittel (65) ca. 50 Mikrometer dick ist.

8. Vorrichtung nach Anspruch 1, worin das Verbindungsmedium (65) ein Hydrogel umfasst.

9. Vorrichtung nach Anspruch 1, worin das Verbindungsmedium (65) mit dem durch die Körperoberfläche abzugebenden Mittel vorbeladen ist.

10. Vorrichtung nach Anspruch 1, worin das Verbindungsmedium (65) ausgewählt wird aus der Gruppe, die aus einem Gel, einem Feststoff und einem Pulver besteht.

11. Vorrichtung nach Anspruch 1, worin das Verbindungsmedium (65) ferner ein Matrixmaterial umfasst.

12. Vorrichtung nach Anspruch 1, worin die Vorsprünge (4) Schneiden umfassen.

13. Vorrichtung nach Anspruch 12, worin mindestens eine der Vielzahl von Schneiden Mittel (60) zum Verankern der Vorrichtung an der Körperoberfläche umfasst.

14. Vorrichtung nach Anspruch 1, die ferner eine Abgabevorrichtung für das Mittel (10, 98) umfasst, die mit einer zweiten Seite des Gliedes (2)

13.03.03

verbunden ist, wobei die Abgabevorrichtung für das Mittel (10, 98) ausgewählt wird aus der Gruppe, die aus einer Elektrotransportvorrichtung (10), einer passiven Vorrichtung (98), einer osmotischen Vorrichtung und einer druckgetriebenen Vorrichtung besteht.

15. Vorrichtung 14, worin das Mittel ausgewählt wird aus der Gruppe, die aus einem Gen, einem Polypeptid und einem Protein besteht.

16. Vorrichtung nach Anspruch 1, die ferner eine Probenahmeverrichtung (10, 98) umfasst, die mit einer zweiten Seite des Gliedes (2) verbunden ist, wobei die Probenahmeverrichtung (10, 98) aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus einer Reverselektrotransportvorrichtung (10), einer passiven Vorrichtung (98) und einer osmotischen Vorrichtung besteht.

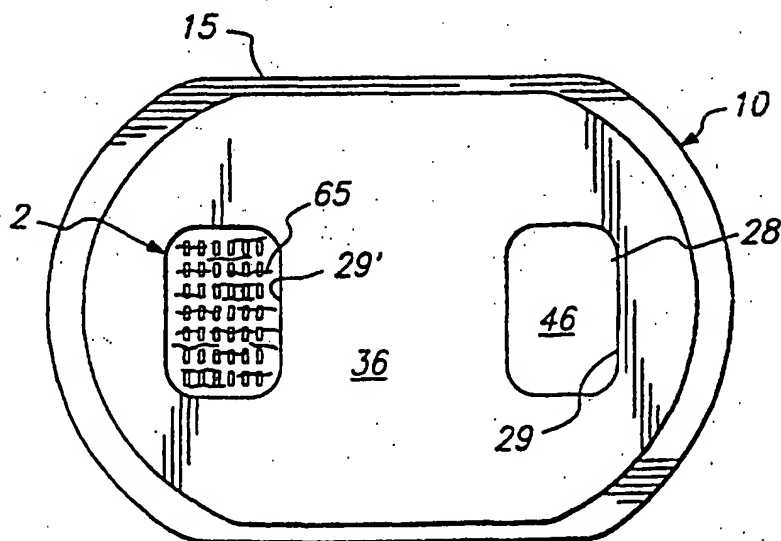
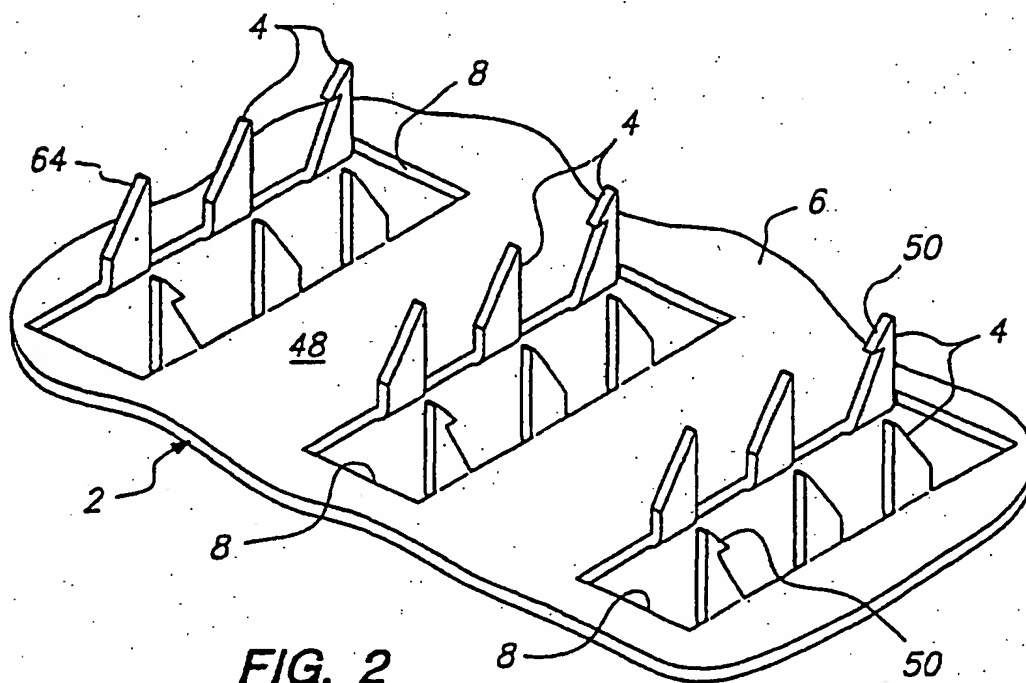
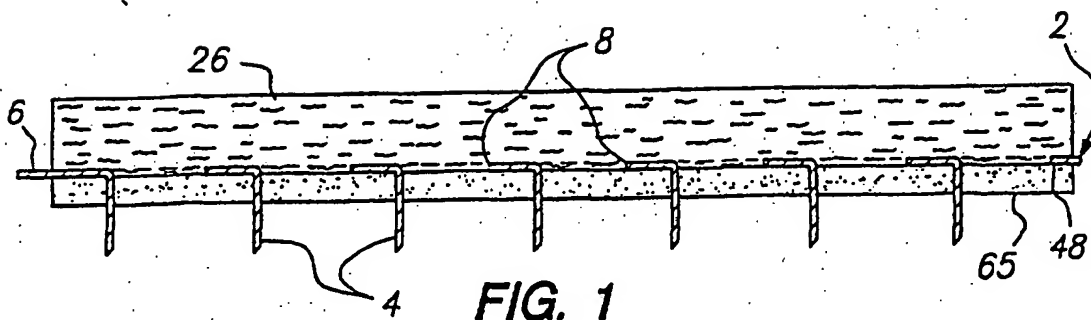
17. Vorrichtung nach Anspruch 16, worin ein als Probe entnommenes Mittel aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Körperelektrolyten, illegalen Drogen und Glucose besteht.

18. Vorrichtung nach Anspruch 1, worin das Glied (2) eine das Mittel übertragende Öffnung (8) dort hindurch aufweist, wobei genannte Öffnung (8) unmittelbar an mindestens einen Vorsprung der genannten Vorsprünge (4) angrenzend positioniert ist.



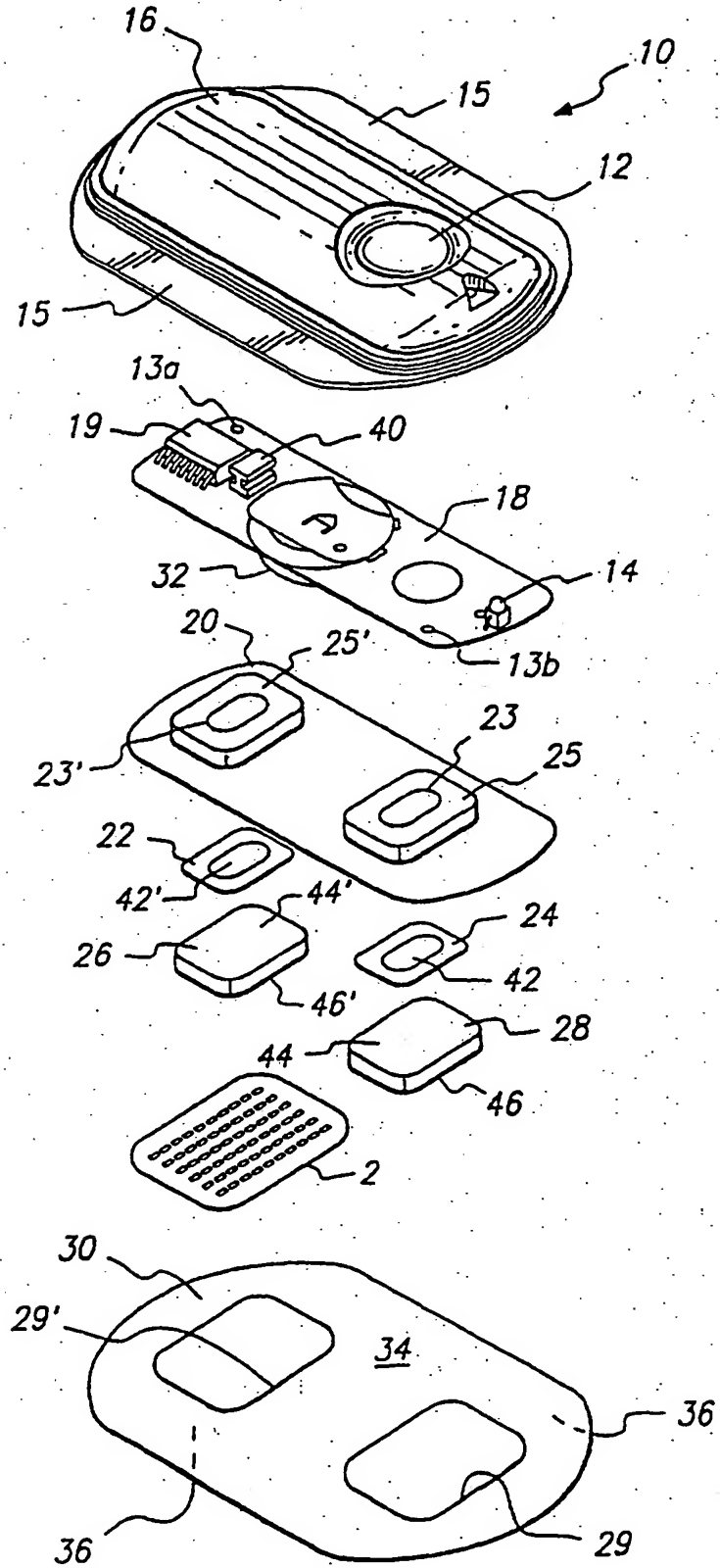
19. Vorrichtung nach Anspruch 18, worin das Verbindungsmedium (65) in der Öffnung (8) bereits angeordnet ist.

13.03.03



130303

FIG. 3



13:03:03

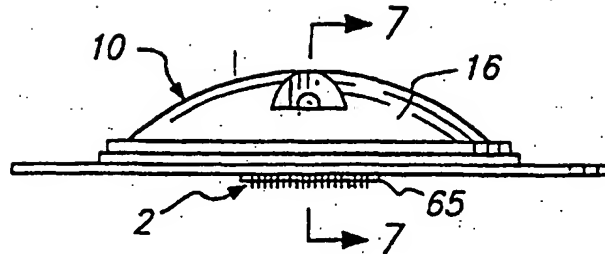


FIG. 5

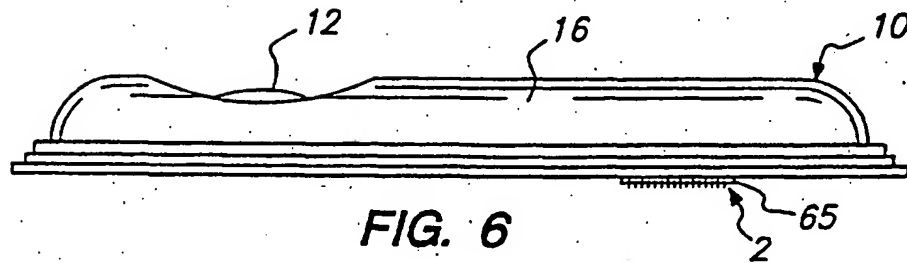


FIG. 6

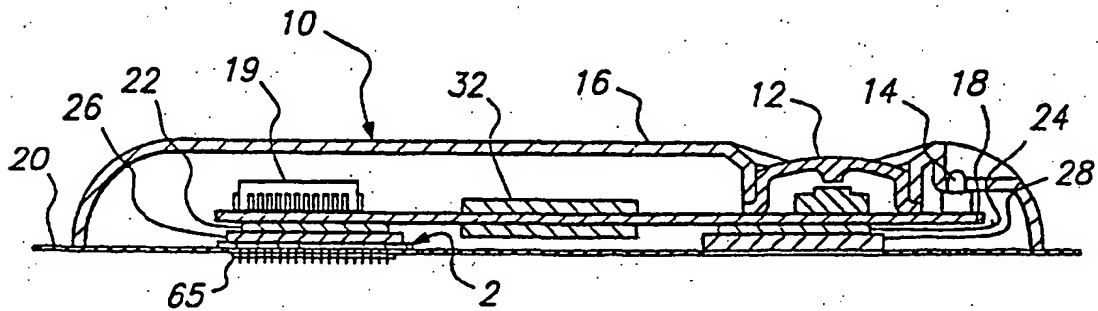


FIG. 7

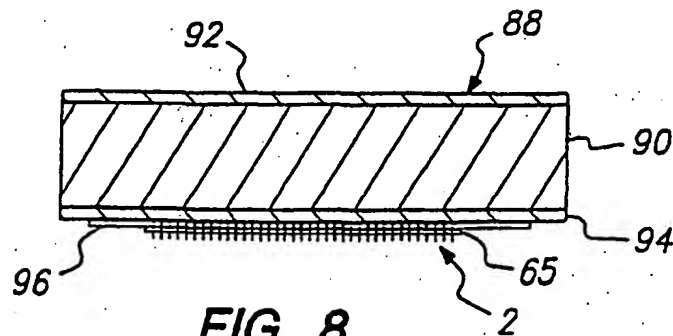


FIG. 8

13.03.03

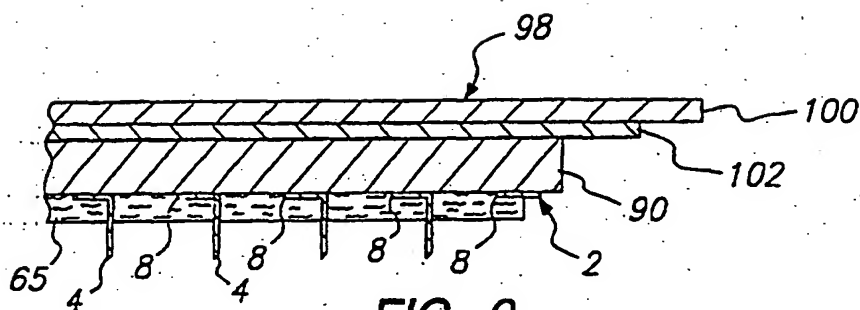


FIG. 9

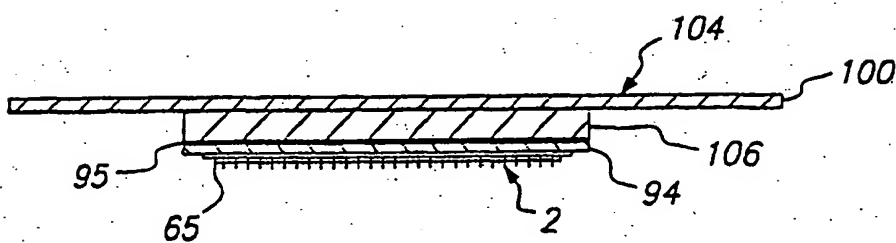


FIG. 10